

## Paroxetina - N06AB05

Antidepressivo. Inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI). Ha un'emivita di circa 1 giorno. Disponibile in Italia dal 1992. Oltre alla scheda tecnica italiana è riportata la nuova scheda tecnica statunitense approvata dalla FDA, modificata nel settembre 2005 presente nelle confezioni di prodotti a base di paroxetina.

### Studi di coorte senza controlli

- Inman et al (1993): 63 esposizioni nel 1° trimestre: 9 aborti spontanei, 12 IVG, 9 nati sani.
- Rosa (1995): su 52 esposizioni nessun nato con difetti congeniti segnalato alla ditta produttrice.

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Simon et al (2002): 185 neonati esposti a SSRI (129 fluoxetina, 32 sertralina, 28 paroxetina) e 185 controlli. 12 nati esposti con difetti congeniti maggiori vs 9 tra i controlli (RR = 1.4; IC 95%:0.6-3.3); 18 nati esposti con difetti congeniti minori vs 16 tra i controlli (RR = 1.1; IC 95%:0.6-2.3. Non è specificata l'epoca di esposizione.
- Williams e Woollorton (2005): riportano i dati di uno studio della ditta produttrice (GlaxoSmithKline) su 3.581 esposizioni ad antidepressivi, indirizzato inizialmente a verificare l'ipotesi di un aumento di difetti cardiovascolari nei nati esposti a bupropione (ipotesi non confermata). È risultato invece un aumento di incidenza di difetti congeniti in generale negli esposti a paroxetina: 23 nati con difetti congeniti su 527 nati esposti con un AOR = 2.2 (IC 95%: 1.3-3.6), e una AOR = 2.1 (IC 95%: 1.0-4.2) per difetti cardiovascolari; il gruppo di controllo era costituito dall'incidenza di difetti congeniti negli esposti nel primo trimestre ad ogni altro antidepressivo. Vedi scheda tecnica U.S.A.

### Studi di coorte prospettici senza controlli

- McElhatton et al (1996), ENTIS - 11 TIS europei (2 in Italia): gli autori hanno valutato l'incidenza di difetti congeniti tra 502 nati di 689 gravidanze che avevano contattato i servizi di teratologia clinica per una consulenza al momento dell'esposizione. I risultati (vedi tabella) non indicano alcun incremento di difetti congeniti confrontata con l'incidenza usualmente osservata nelle popolazioni di riferimento. Tra i 14 difetti osservati non vi erano difetti simili e nessun caso di ipo-agenesia degli arti. I 3 nati esposti a Paroxetina erano sani.

Gruppi	Esposizioni (n)	Nati esposti	Difetti congeniti	Incidenza (IC 95%)
Triciclici	Amitriptilina 89, Clomipramina 88, Imipramina 27, Doxepina 8, Dotiepina 7, Trimipramina 9, Dosulepina 6, Nortriptilina 4, Desipramina 2.	201	7	3.5 % (0.9%-6.0%)
Non triciclici	Maprotilina 77, Fluoxetina 67, Fluvoxamina 50, Mianserina 37, Amineptina 25, Viloxazina 17, Tianeptina 14, Medifoxamina 11, <b>Paroxetina 3.</b>	262	7	2.7 % (0.7%-4.6%)
Politerapie antidepressive		39	0	0

- Hendrick et al (2003): 138 esposizioni a SSRI (73 fluoxetina, 36 sertralina, 19 paroxetina, 7 citalopram e 3 fluvoxamina). 2 nati con difetti congeniti (m. Hirschsprung; cavum septi pellucidi) con un'incidenza dell' 1.4%. Maggiore percentuale di basso peso alla nascita (2.9%).

### Studi di coorte prospettici con controlli esterni

- Ericson et al (1999): 533 esposizioni a SSRI (15 fluoxetina, 365 citalopram, 119 paroxetina, 34 sertralina). 21 nati con difetti congeniti esposti a SSRI vs 18.7 attesi (RR = 1.1; IC 95%:0.7-1.7).

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Kulin et al (1998), 9 TIS: 267 esposizioni a SSRI (147 sertralina, 97 paroxetina, 26 fluvoxamina, 1 sertralina+fluoxetina, 2 paroxetina+sertralina) nel 1° trimestre, 267 controlli. 9 esposti con difetti congeniti su 222 nati vs 9 tra i 235 controlli: RR = 1.0 (IC 95%:0.5-2.6).
- Diav-Citrin et al (2005), TIS: 286 gravidanze esposte nel primo trimestre a paroxetina. L'incidenza di difetti congeniti nei nati era del 5.1% vs il 2.6% dei controlli con un RR per ogni tipo di difetto = 1.9 (IC 95%:1.0-3.7), per difetti cardiovascolari (1.9% negli esposti

vs 0.6% nei controlli) RR = 3.5 (IC 95%: 1.1-11.2). I risultati di questo studio sono ancora preliminari, trattandosi soltanto di un abstract.

### **Studi caso-controllo specifici**

- Alwan et al (2005), CDC (1997-2001): uno studio condotto dai CDC, ma per ora pubblicato in abstract, indica un aumento di *onfalocela* negli esposti a paroxetina (OR = 6.3; IC 95%: 2.0-19.6).

**Effetti feto-neonatali:** per esposizione nell'ultima parte della gravidanza a farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina sono state descritte: sindrome d'astinenza caratterizzata da ittero, irritabilità, tremori, ipertono (Spencer 1993, Goldstein 1995, Kent et al 1995, Chambers et al 1996, Nijhuis et al 2001, Nordeng et al 2001, Costei et al 2002, Jaiswal et al 2003, Laine et al 2003, Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 2003, Morag et al 2004, Sanz et al 2005); tachipnea transitoria, floppy sindrome (Hendrick et al 2003); aritmia cardiaca (Abebe-Campino et al 2002); aumento di abortività spontanea (Baum e Misri 1996); APGAR più basso alla nascita ed indici di sviluppo psicomotorio minori vs non esposti (Casper et al 2003). In nati esposti nell'ultima parte della gravidanza a paroxetina, sono state descritte: sindrome d'astinenza (Dahl et al 1997, Gerola et al 1999, Stiskal et al 2001), emorragia intraventricolare (Canadian Adverse Drug Reaction 1997; Duijvestijn et al 2003), convulsioni ed emorragia subaracnoidea (Salvia Roiges et al 2003), prematurità (Unfred et al 2001).

**Scheda tecnica (italiana):** "Alcuni studi epidemiologici hanno indicato un lieve aumento nel rischio di malformazioni cardiovascolari (ad es. difetti del setto ventricolare, più raramente del setto striale) associati all'associazione di paroxetina durante il primo trimestre di gravidanza. Il meccanismo è sconosciuto. I dati indicano che il rischio di partorire un neonato con un difetto cardiovascolare, a seguito dell'esposizione materna alla paroxetina, sia inferiore a 2/100, a fronte del rischio atteso, pari a circa 1/100 per tali difetti nella popolazione generale. I dati disponibili non indicano un aumento del rischio complessivo di malformazioni congenite. ...".

**Scheda tecnica (statunitense):** "Non esistono studi adeguati e ben controllati condotti su donne gravide. Un recente studio epidemiologico retrospettivo condotto su 3.581 donne gravide esposte a paroxetina o ad altri antidepressivi durante il primo trimestre ha suggerito un aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori complessive con la paroxetina rispetto ad altri antidepressivi (OR 2.20; 95% IC 1.34-3.63). Esiste anche un aumento del rischio di malformazioni cardiovascolari con la paroxetina rispetto ad altri antidepressivi (OR 2.08; 95% IC 1.03-4.23); su 14 neonati con malformazioni cardiovascolari 10 presentavano difetti del setto ventricolare. Uno studio separato sul Medical Birth Registry svedese ha valutato 4.291 neonati esposti ad SSRI all'inizio della gravidanza. Questo studio non ha riportato un aumento del rischio di malformazioni maggiori complessive in 708 bambini nati da donne trattate con paroxetina all'inizio della gravidanza. Studi sulla riproduzione sono stati effettuati a dosi fino a 50 mg/kg/die nei ratti e 6 mg/kg/die nei conigli trattati durante l'organogenesi. Queste dosi rappresentano circa 8 (ratti) e 2 (conigli) volte la dose giornaliera massima raccomandata negli esseri umani (MHRD) in base alla superficie corporea (mg/m<sup>2</sup>). Questi studi non hanno rivelato evidenze di effetti teratogeni. Tuttavia nei ratti c'era un aumento della mortalità dei neonati durante i primi 4 giorni di allattamento quando il trattamento era stato effettuato durante l'ultimo trimestre di gravidanza e continuato durante l'allattamento. Questo effetto si è verificato ad una dose pari a 1 mg/kg/die oppure circa 1/6 della dose giornaliera massima raccomandata negli esseri umani in base alla superficie corporea (mg/m<sup>2</sup>). La dose senza effetto per la mortalità dei neonati di ratto non è stata determinata. La causa di questi decessi non è nota. La paroxetina deve essere utilizzata durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto".

**Conclusioni:** Alcuni recenti studi, di cui non è ancora possibile giudicare la validità, in quanto pubblicati soltanto come abstract, tendono ad indicare un aumento di rischio di difetti congeniti in seguito ad esposizione in gravidanza a paroxetina, questi risultati non trovano riscontro nei dati del Medical Birth Registry svedese uno dei più ampi registri esistenti, che ha valutato 4.291 esposti ad SSRI all'inizio della gravidanza ed in particolare 708 esposti nel primo trimestre a paroxetina, senza osservare un aumento del rischio riproduttivo (Kallen e Olausson in via di pubblicazione).

L'uso prolungato e/o in prossimità del parto può causare sindrome d'astinenza (ittero, irritabilità, tremori, ipertono).

### **Bibliografia**

- Abebe-Campino G, Offer D, Stahl B, Merlob P. Cardiac arrhythmia in a newborn infant associated with fluoxetine use during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 533-534.
- Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen S, et al. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and risk for birth defects. *Birth Defects Research (Part A)*. 2005; 73: 291.
- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin. Maternal SSRI use and neonatal effects. August 2003. [www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0308.htm](http://www.tga.gov.au/adr/aadrb/aadr0308.htm)

- Baum AL, Misri S. Selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and lactation. *Harv Rev Psychiatry* 1996;4:117-125.
- Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancayas JC, et al. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr* 2003;142:402-408.
- Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, et al. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996;335:1010-1015.
- Costei AM, Kozer E, Ho T et al. Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1129-1132.
- Dahl ML, Olhager E, Ahlner J. Paroxetine withdrawal syndrome in a neonate. *Br J Psychiatry* 1997;171:391-392.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: A multicenter, prospective, controlled study. *Reprod Toxicol* 2005;20:459.
- Duijvestijn YC, Kalmeijer MD, Passier AL, et al. Neonatal intraventricular haemorrhage associated with maternal use of paroxetine. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:581-582.
- Ericson A, Kallen B, Wiholm BE. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:503-508.
- Gerola O, Fiocchi S, Rondini G. Antidepressant therapy in pregnancy: A review from the literature and report of a suspected paroxetine withdrawal syndrome in a newborn. *Rivista Italiana di Pediatria*, 1999;25:216-218.
- Goldstein DJ. Effects of third trimester Fluoxetine exposure on the newborn. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:417-420.
- Hendrick V, Smith LM, Suri R, Hwang S, Haynes D, Altshuler L Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:812-815.
- Inman W, Kubota K, Pearce G, Wilton L. PEM report number 6. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1993;2:393-422.
- Jaiswal S, Coombs RC, Isbister GK. Paroxetine withdrawal in a neonate with historical and laboratory confirmation. *Eur J Pediatr* 2003;162:723-724.
- Kent LS, Laidlaw JD. Suspected congenital sertraline dependence. *Br J Psychiatry* 1995;167:412-413.
- Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors. *JAMA* 1998;279:609-610.
- Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P. Effects of Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors During Pregnancy on Serotonergic Symptoms in Newborns and Cord Blood Monoamine and Prolactin Concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:720 – 726.
- Mc Elhatton PR, Garbis HM, Elefant E et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol* 1996;10:285-294.
- Morag I, Batash D, Keidar R, et al. Paroxetine use throughout pregnancy: does it pose any risk to the neonate? *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:97-100.
- Nijhuis IJ, Kok-Van Rooij GW, Bosschaart AN. Withdrawal reactions of a premature neonate after maternal use of paroxetine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2001;84:77.
- Nordeng H, Lindemann R, Perminov KV, Reikvam A. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001; 90:288-291.
- Rosa F. New medical entities widely used in fertile women: postmarketing surveillance priorities. *Reprod Toxicol* 1995;9:583.
- Salvia Roiges MD, Garcia L, Gonce Mellgren A, et al. Neonatal convulsions and subarachnoid hemorrhage after in utero exposure to paroxetine. *Rev Neurol* 2003;36: 724-726.
- Sanz EJ, De las Cuevas C, Kiuru A et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005;365:482-487.
- Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2055-2061.
- Spencer MJ. Fluoxetine Hydrochloride (prozac) toxicity in a neonate. *Pediatrics* 1993;92: 721-722.
- Stiskal JA, Kulin N, Koren G, Ho T, Ito S. Neonatal paroxetine withdrawal syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2001;84: 134 – 135.

- Unfred CL, Chambers CD, Felix R et al. Birth outcomes among pregnant women taking paroxetine (Paxil). *Teratology* 2001;63 (abstract).
- Williams M, Woollorton E. Paroxetine (Paxil) and congenital malformations. *CMAJ* 2005;173 (11).

Rivisto - Dicembre 2005

Morag et al 2004 ; Sanz et al 2005 ; Alwan et al 2005 ; Diav-Citrin et al 2005 ; Williams e Woollorton 2005